

综述与编译

白细胞介素-6用于辐射损伤的治疗

苏州医学院附二院(苏州, 215004) 周华云综述 王国权 周剑影 罗成基* 审核

摘要: IL-6是由多种细胞产生的,又对多种细胞产生作用。细胞培养、动物实验和临床试验都表明,IL-6可以促进造血干细胞的分化与成熟,改善机体的造血和免疫功能,尤其是它的升血小板作用十分显著。对IL-6应用于电离辐射损伤治疗的研究正在不断深入。

关键词: 白细胞介素-6 造血 免疫 辐射损伤

白细胞介素-6(IL-6)是80年代初才确认的细胞因子,在细胞因子家族中的地位举足轻重,分子量约26ku。它由T细胞、B细胞、单核细胞、纤维母细胞、角化细胞、内皮细胞、星形胶质细胞、骨髓基质细胞、肾系膜细胞及某些肿瘤细胞产生,又具有多种生物学作用,可提供多种信号:①诱导分化或特异基因表达;②刺激细胞生长;③抑制细胞生长等。因此,IL-6对免疫系统、造血系统、急性期反应和神经系统等有多方面的作用。

1 IL-6的促造血作用

人IL-6含有184个氨基酸,具有2个N-糖苷键和4个半胱氨酸残基,其结构与G-CSF有明显的同源性,而且IL-6的4个半胱氨酸残基的位置与G-CSF非常接近,二者三级结构的相似性决定了二者功能的相似性,且IL-6的基因结构与G-CSF也有惊人的相似之处,二者均有同样数量的外显子和内含子,每个外显子的大小十分相似,从进化角度看,IL-6和G-CSF可能来源于共同的祖先。

Ikebuchi等^[1]发现,IL-6可与IL-3协同促进小鼠脾细胞培养中多系祖细胞集落的形成,IL-6作用于多能前体细胞,激活G₀期造血干细胞进入G₁期,并可能通过上调IL-3受体,提高多能前体细胞对IL-3的易感性,促进G₁期细胞生长、增殖、分化形成成熟血细胞进入周围血循环中。另外,IL-1与IL-3可协同促进造血前体细胞的增殖,而骨髓基质

细胞在经过IL-1刺激后可产生大量的IL-6。Wong等^[2]采取生长在WEHI条件培养基(IL-3的来源)的祖细胞集落作为前体细胞群体再植于相继的培养基中,在IL-3存在的条件下以很高的效率($\geq 50\%$)繁殖,以很低密度种植可以获得相当数量的集落,若把祖细胞集落种植于含IL-6的培养基中时,只见到CFU-M和CFU-GM,而添加IL-3的对照组则产生多种不同类型的集落,说明IL-6能够促进CFU-M和CFU-GM的形成。

Clark等^[3]分别用IL-6和IL-3以及二者的联合应用,发现联合应用IL-3和IL-6产生集落既快又多,通过动态观察每个集落的形成过程证实,停留在G₀期的静止期祖细胞由于二者的联合作用而更早地脱离G₀期,使倍增时间大大缩短,并对生长因子产生反应和依赖,增殖效率提高。Patchen等^[4]认为,IL-6对早期造血干细胞的增殖分化起重要作用,能刺激粒系和巨噬细胞造血集落的形成,将IL-6与IL-3、IL-1合用效益更佳。

IL-6在促造血作用中最重要的方面是升血小板作用。Geissler等^[5]对成年恒河猴皮下注射rhIL-6 30 μ g/kg \cdot d,共10天,发现在第8天时血小板计数显著增高,表明IL-6可促进巨核细胞增殖分化而加速血小板再生,联合应用IL-3可使巨核细胞集落形成增加,使IL-6的促血小板作用增强。有人连续8天给猕猴注射IL-6为1~10 μ g/kg \cdot d,发现血小板回升较对照组高1.5~4倍,恢复正

* 第三军医大学防原医学教研室

常速度由 30天缩短至 15天,并与 IL-6呈剂量依赖性

2 IL-6的促 T B细胞活化作用

IL-6对不同亚群的 T细胞的作用机理是不同的 Garman 等^[6]用纯化的淋巴结 T细胞,分别经丝裂原 ConA 抗原以及偶联了琼脂糖珠的抗 CD3单抗处理后,IL-6可促进 T细胞增殖活化,而抗 IL-2受体抗体可阻断 IL-6的促增殖活性。同时,经丝裂原刺激的 T细胞可分泌少量可测的 IL-2,如严格排除 CD8⁺ T细胞,效应可见增强,产生的 IL-2水平增高,提示 IL-6作为第二信号,诱导活化的 CD4⁺ T细胞产生 IL-2,继而促进增殖。

IL-6还是诱导 CTL细胞的终末辅助因子。Takai 等^[7]发现,IL-6是通过增加 CTL细胞丝氨酸酯酶活性来提高 CTL细胞的杀伤活性的,IL-6与 IL-2 IFN γ 一起,足以促进小鼠胸腺细胞中的 CTL细胞分化。Okada 等^[8]研究发现,IL-6诱导 CTL细胞活化可能是通过 T_B-Ti复合结构活化 CTL而非诱生 IL-2以实现其作用。IL-6的促 CTL分化作用,提高了机体抗感染和抗肿瘤的能力,感染了绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌或大肠杆菌的裸鼠,经皮下注射 rhIL-6后,提高了存活率。

IL-6还能诱导成熟 B细胞成为抗体产生细胞。Muraguchi 等^[8]用美洲商陆(PWM)刺激的外周血单核细胞进行实验,发现 IL-6可以提高 IgM IgG和 IgA的产量。Takatsuki 等^[9]研究表明,IL-6对已接触羊红细胞(SRBC)抗原的小鼠在体内产生抗体也有作用,隔日腹腔注射 10⁴ g rhIL-6,可使抗 SRBC抗体产量提高 10倍以上。IL-6受体只在活化的 B细胞中表达,而静止的 B细胞中则不表达,提示 IL-6是 B细胞产生抗体的必需因子之一,可能对活化 B细胞的生长影响不大,但对多发性骨髓瘤细胞和浆细胞瘤细胞来说,IL-6却是一个自分泌生长因子^[10]。

此外,IL-6还能促进 NK细胞和 LAK细胞活性,改善机体免疫状态,提高抗病能力^[11]。

3 IL-6用于辐射损伤治疗的现状和展望

众所周知,核事故等电离辐射所致急性放射病,最常见的死因为出血和感染,尤其对重度和极重度骨髓型急性放射病,骨髓造血功能严重受抑,外周血中白细胞和血小板急剧下降,患者出现严重的感染和多部位、多脏器出血。由于 IL-6具有强大的促造血和免疫功能方面的作用,它在辐射损伤治疗中的作用研究日益深入,尤其是它的升血小板(PLT)作用效果显著,就目前而言,是其它任何细胞因子、任何药物所无法比拟的。尉达民等^[12]研究了 rhIL-6 rhGM-CSF和 rhEPO(红细胞生成素)对人骨髓造血干细胞的调节作用,发现 rhIL-6可以单独刺激造血干细胞增殖,并与 IL-6的浓度呈正相关,坪值为 40U/ml,与 rhGM-CSF联合应用的效果显著高于二者单独应用, rhIL-6不能直接刺激红系祖细胞增殖,但能协同 EPO增强其刺激红系祖细胞的作用; rhIL-6单独应用不能形成 CFU-Mix集落,与 rhGM-CSF合用,可见有 CFU-Mix集落形成,若再与 EPO三者联合应用,集落总数明显增加,CFU-Mix集落数也明显增高。Macvittie等^[13]用经 450 cGy急性全身照射的恒河猴作为照射诱导的骨髓再生不良的非人灵长类模型,单用、并用或序贯应用 IL-3和 IL-6,以人血清白蛋白(HSA)作为对照,细胞因子或 HSA的总剂量为 15⁴ g/d,监测外周血中性白细胞(PWN)和 PLT共 60天,结果发现 IL-3和 IL-6均显著提高 PLT的再生并缩短了 PLT减少症的时间($P=0.005$),对 PWN的恢复无影响,照射诱导的贫血在 IL-6治疗组较对照组严重程度轻且恢复快,序贯应用 IL-3/IL-6较对照组和并用组显著提高了 PLT的产量(P 值分别为 0.003和 0.041),但对 PWN水平无明显影响($P=0.80$),联合应用 IL-6和 IL-3较单用 IL-6更能促进 PWN的恢复,但对 PLT影响不大,从中可看出,IL-6可以显著增强 PLT的再生,但对中性粒细胞的恢复无明显影响,不会加重照射诱导的贫血,序贯应用 IL-3/IL-6较同时应用更能促

进 PLT 的恢复

Selig 等^[14]研究了 rhIL-6对全身受照射 2~4Gy 犬的血液学效应:照后第一天开始,皮下注射 rhIL-6量 $18^{\mu}\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,共 14天,结果发现 IL-6对淋巴细胞的恢复无影响,PLT在照后第 1~16天与对照组相似,都表现为在第 6~12天明显下降,然后稳定在 $30\times 10^9/\text{L}$,在 4例用 IL-6治疗的犬中有 3例在治疗后第 18天始 PLT明显升高,较对照组早 7天,2/3的犬用 IL-6治疗,PLT恢复加速,但引起红细胞的明显下降,网织红细胞浓度长时间受抑制,IL-6对粒细胞的恢复影响不大,在受照 10天后可见其促粒细胞恢复作用 相对于 G-CSF或 GM-CSF而言,IL-6的促造血作用的个体差异较大。

蔡荣等^[15]进行了成纤维细胞介导 IL-6基因疗法对化疗导致的造血损伤的恢复作用的研究,以 $150\text{mg}/\text{kg}$ 的 5-氟尿嘧啶腹腔内注射的 Balb/c小鼠为造血损伤模型,结果提示 IL-6对 PLT 中性粒细胞、骨髓和脾脏的 CFU-MK 骨髓和脾脏的 CFU-GM 和脾集落形成单位(CFU-S)的恢复均有促进作用,但对白细胞总数的恢复影响不大。

Inoue 等^[16]最近用单甲氧基聚乙二醇修饰的重组人 IL-6(PEG-IL-6)每 24小时皮下注射治疗经 6.0Gy X 射线照射的小鼠模型,并与非修饰的 IL-6比较,发现二者均可提高 PLT 数量,且呈剂量依赖关系,达到坪值所需的量分别为 $0.5^{\mu}\text{g}/\text{d}$ 和 $10^{\mu}\text{g}/\text{d}$ 该剂量使 PLT 数量升高分别为 14%~16%和 50%~60%,若用 $5^{\mu}\text{g}/\text{d}$ PEG-IL-6,则可完全阻断 PLT 减少症 相对而言,IL-6($10^{\mu}\text{g}/\text{d}$)却不能防止 PLT 减少症的发生,但缩短了 PLT 减少症的持续时间 PEG-IL-6 的促 PLT 活性是由于体内循环 IL-6水平持续时间延长,提示减少体内 IL-6的清除可引起造 PLT 作用的增强,因此,PEG-IL-6可能是一

种行之有效的促 PLT 药物

综上所述,无论是细胞培养或动物实验,均提示 IL-6有明显的促造血和提高免疫力的功能,目前已进入临床试验阶段 以色列的 Sandoz 公司和美国 NCI 合作于 1992 年完成了 I 期临床试验,结果表明,IL-6可明显升高血小板数量,同时引起 T 细胞粘附分子和 IL-2受体水平升高,目前正进行 II 期临床试验,其副作用主要表现为发热、寒颤、乏力、头晕、恶心、皮疹、搔痒等,剂量较大可引起心律失常和心肌损伤。另外,某些肿瘤的发展和某些自身免疫性疾病的发生与 IL-6的自分泌环有关,故应用时需权衡利弊 相对其强大的生物学作用而言,相信在不远的将来,IL-6的研究和应用将越来越受到人们的重视,前景十分广阔。

参考文献

- 1 Ikebuchi K et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1987; 84: 9035
- 2 Wong GG et al. J Immunol, 1988; 140: 3040-3044
- 3 Clark SC. Ann NY Acad Sci, 1989; 557: 438-443
- 4 Patchen ML et al. Blood, 1991; 77: 472-480
- 5 Geissler K et al. Blood, 1992; 79: 1155
- 6 Garman RD et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1987; 84: 7629
- 7 Takai Y et al. J Immunol, 1988; 140: 508
- 8 Muraguchi A et al. J Exp Med, 1988; 167: 332
- 9 Takatsuki F et al. J Immunol, 1988; 141: 3072
- 10 Zhang XG et al. Blood, 1989; 74: 11
- 11 Gallagher G et al. Cancer Immunol Immunother, 1990; 31: 49
- 12 尉达民等. 中国免疫学杂志, 1994; 10: 203
- 13 Macvittie TJ et al. Blood, 1994; 84: 2515
- 14 Selig C et al. Exp Hematol, 1994; 22: 551
- 15 蔡荣等. 中国免疫学杂志, 1995; 11: 153
- 16 Inoue H et al. J Lab Clin Med, 1994; 124: 529

(收稿日期: 1996-01-10)